

肺動脈性肺高血圧症に対する治療開始後の血行動態 の変化と長期予後における性差の検討

著者	神津 克也
号	87
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3745号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00124147

氏 名	こうづ かつや 神津 克也
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学 位 論 文 題 目	肺動脈性肺高血圧症に対する治療開始後の血行動態の変化と 長期予後における性差の検討
論 文 審 査 委 員	主査 教授 下川 宏明 教授 岡田 克典 教授 一ノ瀬 正和

論 文 内 容 要 旨

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) は肺血管リモデリングによる肺動脈圧の上昇と、それに伴う右心不全を特徴とする進行性の予後不良な疾患である。ここ十数年治療薬の進歩に伴いその存在が広く認知され関心が高まっており、特定疾患認定患者数は年々増加傾向にある。一方、長期予後は治療薬登場以前と比較すると大幅な改善が得られているが、依然予後良好な疾患とは言えず、日本人の治療内容や生命予後の背景に関する解析は不足している。PAH の罹患率は女性が男性より高い一方で、女性 PAH 患者は男性より予後が良好であることが報告されているが、PAH に対する特異的治療開始後の血行動態の変化と長期予後における性差は明らかにされていない。本研究では、3 系統の治療薬登場後の日本における PAH 患者の長期予後とその背景因子を性差の観点から解析し、治療後の血行動態との関連を検討した。

1999 年 4 月から 2014 年 10 月までに当院で心臓カテーテル検査を施行した PAH 患者連続 129 症例 (女性 95 例) を検討した。主要評価項目は総死亡および肺移植とし、平均観察期間は 5.9 年 (中央値 4.3 年) であった。女性は男性より 5 年生存率が有意に良好であるものの高齢であるほど不良であり、一方男性には年齢による 5 年生存率の差は見られなかった。治療経過において平均肺動脈圧、肺血管抵抗、肺血管容量は男女とも有意に低下した一方で、右室拡張末期圧、右房圧、心係数、混合静脈血酸素飽和度は女性でのみ有意な改善を認め、特に右室拡張末期圧には有意な性別の交互作用を認めた。さらに年齢と治療前後の血行動態変化量の相関において、右室拡張末期圧と右房圧にのみ有意な性別の交互作用を認め、女性では若年ほどそれらの値が改善しやすい傾向がみられた。男性はベースライン時の混合静脈血酸素飽和度とフォローアップ時の平均肺動脈圧、混合静脈血酸素飽和度が有意な予後予測因子であったのに対し、女性は平均肺動脈圧、肺血管抵抗の減少量と肺血管容量の増加量が予後良好の予測因子であった。加えて、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ-5 阻害薬の使用は女性でのみ有意に予後良好と関係し、特にエンドセリン受容体拮抗薬には有意な性別交互作用を認めた。

女性の罹患率の高さは、エストロゲンが持つ PAH の病態における細胞増殖作用により説明され、女性の血行動態の改善しやすさは、エストロゲンによる右室機能保護作用と、アンドロゲンによる右室機能障害作用により説明されると考えられた。予後予測因子が男女で異なる結果となったのは、右室機能が改善しやすい女性において、右室後負荷の軽減がさらなる長期的な右室機能の保持につながるということが一因であると考えられた。また、エンドセリン受容体拮抗薬が女性でより予後改善効果がみられることは過去の報告と同様であるが、その作用機序にも性差が存在し、血行動態の性差にも影響を与えていると考えられた。

(書式 1 2)

これらの結果から、女性 PAH 患者は右心機能が治療によってより改善されるため予後良好である可能性が示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 肺動脈性肺高血圧症に対する治療開始後の血行の変化と長期予後における性差の検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 循環器内科学 分野

学籍番号 B4MD5054 氏名 神津 克也

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension : PAH）は肺血管リモデリングによる肺動脈圧の上昇と、それに伴う右心不全を特徴とする進行性の予後不良な疾患である。ここ数十年、その治療薬に大きな進歩がみられているが、日本人の治療内容や長期予後に関する解析は不足している。また PAH はその罹患率は女性が男性より高い一方で、予後は女性がより良好であることが知られているが、特異的治療開始後の血行動態の変化と予後における性差は明らかにされていない。本研究では、3 系統の治療薬登場後の日本における PAH 患者の長期予後とその背景因子を性差の観点から解析し、治療後の血行動態との関連を検討した。

1999 年 4 月から 2014 年 10 月までに当院で心臓カテーテル検査を施行した PAH 患者連続 129 症例（女性 95 例）を検討した。主要評価項目は総死亡および肺移植とし、平均観察期間は 5.9 年（中央値 4.3 年）であった。女性は男性より 5 年生存率が有意に良好であるものの、女性でのみ高齢であるほど予後不良である傾向がみられた。治療経過において平均肺動脈圧、肺血管抵抗、肺血管容量は男女とも有意に低下した一方で、右室拡張末期圧、右房圧、心係数、混合静脈血酸素飽和度は女性でのみ有意な改善を認め、右室拡張末期圧には有意な性別交互作用を認めた。年齢と血行動態変化量の相関において、右室拡張末期圧と右房圧にのみ有意な性別交互作用を認め、女性では若年ほどそれらの値が改善しやすい傾向がみられた。男性はベースライン時の混合静脈血酸素飽和度とフォローアップ時の平均肺動脈圧、混合静脈血酸素飽和度が有意な予後予測因子であったのに対し、女性は平均肺動脈圧や肺血管抵抗の減少量と肺血管容量の増加量が予後良好の予測因子であった。加えてエンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ-5 阻害薬の使用率は女性でのみ有意に予後良好であり、エンドセリン受容体拮抗薬には有意な性別交互作用を認めた。

一般人口において解剖学的に女性は男性より右室機能が良好であることは報告されているが、本研究では女性 PAH 患者が男性よりも薬物治療によって血行動態的に右室機能が改善しやすいことや、予後良好と関連していることを明らかにした点から、臨床的意義が非常に高いと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。